

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-018891

(43)Date of publication of application : 26.01.1993

(51)Int.Cl.

G01N 21/27
G01N 21/78

(21)Application number : 03-171181

(71)Applicant : KONICA CORP

(22)Date of filing : 11.07.1991

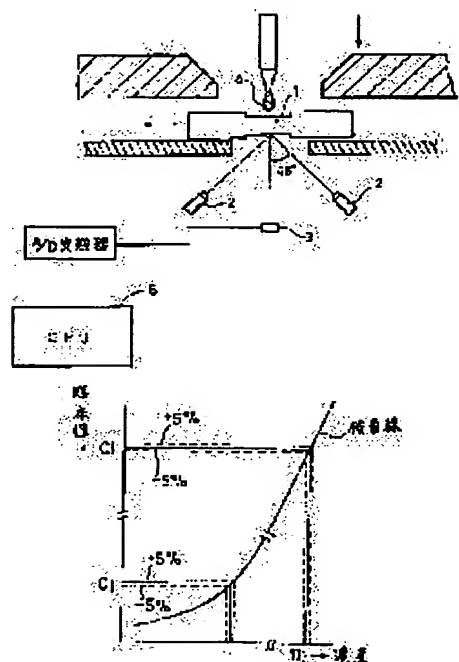
(72)Inventor : OZEKI TORU

(54) CORRECTING METHOD FOR CHEMICAL ANALYZER

(57)Abstract:

PURPOSE: To enable accurate correction to be conducted by weighting for primary feedback with high (low) weight in the photo-concentration range of small (large) acceptable optical concentration difference converted with an error factor.

CONSTITUTION: The reflected light applied 2 to a chemical analysis slide 1 of a measured object is converted 3 to electric signal and a CPU 5 converts this to logarithm and then converts to an optical concentration value and a clinical value. A measurement accuracy is generally defined by the error factor to the clinical value, however; the acceptable optical concentration difference corresponding to an acceptable error factor along a measurement curve differs for the concentration range. To improve accuracy, the measured value is weighted accordingly to the concentration difference. That is, to a clinical value error N_i calculated by multiplying the clinical value C_i by a defined error ratio $M_i\%$, the value C_i is added to get a value CE_i . The CE_i and C_i are inversely converted to optical concentration on the inverse function of the measurement curve to obtain a small difference dD_i between the concentrations DE_i and D_i , which is an acceptable optical concentration difference. For a large (small) difference, a small (large) weight is put to a standard slide measurement value for primary feedback.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration] withdrawal

[Date of final disposal for application] 21.07.1994

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-18891

(43)公開日 平成5年(1993)1月26日

(51)Int.Cl.⁵

G 0 1 N 21/27

21/78

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

F 7370-2 J

B 7235-2 J

審査請求 未請求 請求項の数1(全 8 頁)

(21)出願番号 特願平3-171181

(22)出願日 平成3年(1991)7月11日

(71)出願人 000001270

コニカ株式会社

東京都新宿区西新宿1丁目26番2号

(72)発明者 大関 徹

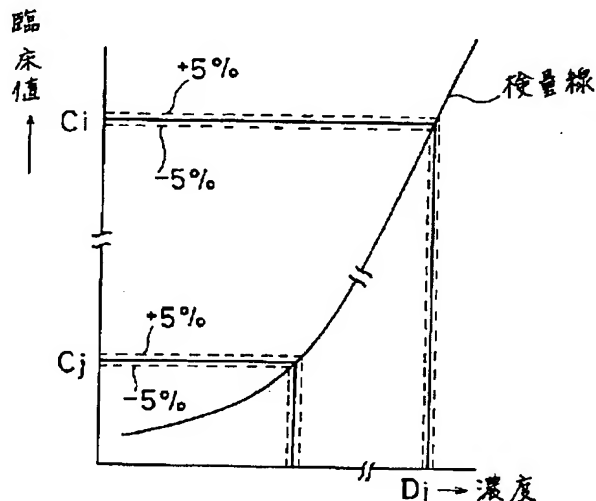
東京都日野市さくら町1番地コニカ株式会社内

(54)【発明の名称】 化学分析装置の補正方法

(57)【要約】

【目的】 光学濃度を用いた化学分析装置による高精度な測定値の補正方法を提供する。

【構成】 化学分析装置の濃度誤差範囲を臨床値に対する誤差比で表現し、この誤差比を対応する許容光学濃度に換算し、該許容光学濃度差が小さい光学濃度範囲では高い重み付けを行い許容光学濃度差が大きい光学濃度範囲では低い重み付けを行って一次回帰により補正する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 基準スライドと基準化学分析装置を用いて任意の化学分析装置の測定値の補正を行う化学分析装置の補正方法において、化学分析装置の測定精度を臨床値に対する誤差比で表現し、この誤差比を対応する許容光学濃度に換算し、該許容光学濃度差が小さい光学濃度範囲では高い重み付けを行い許容光学濃度差が大きい光学濃度範囲では低い重み付けを行って一次回帰により補正することを特徴とする化学分析装置の補正方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、光学濃度による化学分析装置の補正方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 透明支持体上に少なくとも一層の試薬層を有し、被検体の適着により光学濃度変化を生じる分析スライドに対し、血液又は血清等の検体を適下して光学反射濃度（又は透過濃度）を測定し、この濃度値から演算により臨床値に変換して検体における特定の成分の含有の有無や含有量等を化学的に分析する化学分析装置がある。

【0003】 この化学分析装置を量産する際に量産装置個々の濃度測定値にバラツキを生ずる。そのため量産装置個々の濃度値を補正しなければならない。そこで基準となる化学分析装置を準備し、この基準の化学分析装置に他の（補正すべき）化学分析装置の濃度値を一致させることが考えられる。このため、複数の基準スライドを基準の化学分析装置と他の化学分析装置とで濃度を測定し、それぞれの測定濃度値に基づき前記の「他の化学分析装置」の測定値を、基準の化学分析装置の測定値へ変換するような変換式を求める方法がある。この補正方法は特開平1-124751号公報に記載されていて、簡便な作業で量産装置の補正を比較的安価に行うことが可能である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 以上述べた補正方法は、いずれも補正すべき化学分析装置の測光特性が基準の化学分析装置の測光特性に対して非直線性である場合には補正効果に限界がある。

【0005】 一般に化学分析装置に要求される測定精度は光学濃度から演算で変換された臨床値に対する誤差比率％で規定される。しかしこの臨床値は、測定された光学濃度が非一次関数である変換カーブ、即ち検量線により変換されたものであり、例えば臨床値に対して求められる精度が臨床値全体に渡って5％均一である場合でも、臨床値精度を確保するための光学濃度測定精度は各光学濃度域で異なっている。前記、特開平1-124751に記載の方法では、全ての光学濃度域で測定値の重みを等しくして一次回帰を行っているため、光学濃度測定に求められる精度が光学濃度測定域毎に異なる性質が反映され

ない。例えば、必要な光学濃度測定精度が比較的低い光学濃度域では回帰残差が小さく、逆に高い光学濃度域では回帰残差が大きくなりかねないという課題がある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 基準スライドと基準化学分析装置を用いて任意の化学分析装置の測定値を補正する方法において、本発明は以上の課題を解決する目的でなされたものであって、化学分析装置の精度を臨床値に対する誤差比で表現し、この誤差比を許容光学濃度差に換算し、該許容光学濃度差が小さい光学濃度範囲では高い重み付けを行い許容光学濃度差が大きい光学濃度範囲では低い重み付けを行って一次回帰により補正することを特徴とする化学分析装置の補正方法である。

【0007】

【実施例】 本発明に係る分析スライド1は第9図及び第10図に示すように構成され、GOT、GPT、グルコース、尿素窒素等をはじめとする多項目に応じて用意される。

【0008】 この分析スライド1は中央部の凹所に測光用の透孔50aを有するマウントベース50の凹所に試薬を有する分析素子51が装着され、その上から中央部に検体滴下用の透孔52aを有するマウントカバー52を重ね、超音波等の接着手段により接着されている。このマウントベース50の両側には挿入方向を決める段部50bが形成されており、またマウントカバー52の表面には挿入方向を示す矢印53a、測定項目名53b、測定項目を判別するための測定項目識別コード54が表示されている。

【0009】 化学分析装置はその外観を図11に示す。また図12は化学分析装置の概略図、図13はその測定部の平面図、図14はその断面図である。

【0010】 この化学分析装置は分析スライド1に試料を滴下し、その反応による色の濃度変化を測定して、試料における特定の成分の含有の有無等を化学的に分析するもので、スライド供給部A、恒温部B、試料滴下部C、測光部D、スライド排出部Eが備えられている。

【0011】 スライド供給部A

スライド供給部Aは分析スライド1を恒温部Bへ供給するもので、分析スライド1を一定の方向で挿入するようになっている。この分析スライド1は1枚ずつ挿入してもよく、また自動的に連続して供給するようにしてもよい。

【0012】 恒温部B

恒温部Bは試料が滴下された分析スライド1を所定の温度にして、試料の反応による色の濃度変化が適正に行われるようにするものである。この恒温部Bにはディスク22が回転可能に設けられており、このディスク22の外方へ挿入口を有するスライド収納室23が複数形成されている。このスライド収納室23にはスライド供給部Aから供給される分析スライド1が収納され、ディスク22の回転で分析スライド1は試料滴下部C、測光部D、スライド

排出部Eの順に搬送される。

【0013】試料滴下部C

試料滴下部Cには恒温部Bのスライド収納室23から分析スライド1が移動され、ここでシャッタ24を開くことによって、検査者が分析スライド1に試料を滴下することができる。試料の滴下が終了すると、再び分析スライド1は恒温部Bのスライド収納室23に収納して搬送される。

【0014】測光部D

測光部Dでは分析スライド1に滴下した試料の反応による色の濃度変化を測定する。この測光部Dには分析スライド1を支持する支持板25に形成した測光窓26の下方に測光器7が備えられ、この測光窓26の上方の恒温部Bのハウジング28には永久磁石29が設けられている。

【0015】ディスク22のスライド収納室23の上壁には窓部22aが形成され、永久磁石29と対向する位置に永久磁石30が押圧板31を介して支持されている。この押圧板31は弾性体32を介して分析スライド1に圧着して覆い、分析スライド1に滴下した試料が乾燥することを防止している。

【0016】ディスク22のスライド収納室23に収納された分析スライド1がディスク22の回転で測光部Dへ搬送されると、分析スライド1は測光部Dの永久磁石29と、スライド収納室23の永久磁石30との反発力で、スライド収納室23の永久磁石30はそれを取り付けられている押圧板31を下方に押し、その結果分析スライド1が支持板25の測定基準面Xに圧着保持される。

【0017】このように、永久磁石29、30の反発力を利用して分析スライド1が測定基準面Xに圧接保持されるため、分析スライド1の押圧保持で測光部が振動することが防止され、しかも分析スライド1を測定基準面Xに圧接保持する構造が簡単である。

【0018】また、この圧接保持状態で分析スライド1の濃度を測定するため、測定精度を一層向上させることができる。

【0019】さらに、この実施例では押圧板31が分析スライド1に直接接しているが、間に他の部材を配置して、間接的に分析スライド1を圧着するようにしてもよい。

【0020】また、押圧板31は分析スライド1に弾性体32を介して密着されており、前記したように滴下された試料の蒸発を防ぐ効果を兼ねている。

【0021】さらに、化学分析装置内に複数の分析スライド1の搬送機構を有し、その搬送機構で分析スライド1が挿入された状態で測定が行なわれる場合には、各々の搬送機構に磁石を配置すればよい。

【0022】この分析スライド1は測光を行なう位置でのみ圧着保持され、他の位置を搬送される時には圧着されないように構成される。

【0023】また、測光部Dの永久磁石29を電磁石に代

え、測定時のみ磁界を発生させて、分析スライド1を圧着保持させ、ディスク22が回転して移動する時には磁界を発生させないようにすることができ、この場合分析スライド1の搬送時は圧着しないので、より円滑に分析スライド1を搬送することができる。

【0024】次に本発明の基本概念について説明する。図1は、光学濃度を利用した乾式化学分析装置の一例である。図1の構成図に示すように水平に置かれた被測定物である化学分析スライド1に光源2として例えば発光素子の光を四方向から45°の角度で照射し、その反射光を受光素子3で電気記号に変換し、これを対数に変換して光学濃度値としている。そしてその濃度値を変換式によって臨床値に変換して目的とする臨床値を表示する装置であって、これらの変換演算はCPU5によって行われる。前記変換式の一例としては、

$$Y = [B / (X - A)] + C \quad (1)$$

ただし、Yは臨床値、Xは光学濃度、A、B、Cは、ともに分析スライドと分析装置固有の定数がある。これらの変換式に基づく変換カーブ（検量線）を図2に示す。

図2で縦軸は臨床値、横軸は光学濃度値である。臨床値Ci及びCjにおける許容誤差範囲（比率）を例えばそれぞれa%と規定すれば、これに対応する各濃度値Di、Djでの許容誤差範囲光学濃度差ΔbおよびΔcは、Δb=Δcではなく、それぞれ異なった値となる。本発明はこの光学濃度での許容誤差範囲の濃度範囲毎の違いに着目し、許容誤差範囲の狭い濃度範囲における光学濃度測定精度を上げるために同範囲の測定値について重み付けを施した後、一次回帰を行なう事により化学分析装置に必要な精度を容易に達成しようとするものである。

【0025】以下に、本発明を実施するための手順を示す。化学分析装置の測定精度は、一般に複数の臨床値Ciに着目し、その各臨床値Ciに於ける誤差比率Mi%を規定する。そしてその誤差比率Mi%に対応する臨床値誤差Ni（Ni=Ci×Mi）÷100を計算し、その臨床値誤差Niに臨床値Ciを加えこれをCEiとする。即ち、CEi=[臨床値誤差Ni]+[臨床値Ci]を計算する。

【0026】そしてこのCEiと臨床値Ciの両方を検量線関数の逆関数を用いてそれぞれ光学濃度に逆変換する。即ちCEiに対応する濃度DEiと臨床値Ciに対応する濃度Diが求まる。更にこの濃度DEiと濃度Diとの微小差dDiを求め、この微小差dDiが大きい場合には小さい重みを又微小差dDiが小さい場合は大きい重みを上記基準スライドの測定値に付して一次回帰を行うのを基本とする。

【0027】誤差比率は正負の両方について、等量に規定され、また、検量線も微小範囲においては、ほぼ直線と見なせる事が多いので正の微小差+dDiと負の微小差-dDiの絶対値はほぼ等しいことが多いが、等しく

10

20

30

40

50

ない場合には正と負の微小差 $\pm dD_i$ の各絶対値のどちらか小さい方を用いて回帰上の重みを決定する微小濃度値 dD_i とする。この $\pm dD_i$ の差が大きくなるのは許容誤差比率が正負で異なる場合と許容誤差比率領域内で検量線カーブが直線から大きく剥離する場合である。

【0028】例えば重み T は当該化学分析装置の測定可能な臨床値領域即ち測定ダイナミックレンジ内での微小差濃度 dD_i の最大値 $MAX(dD_i)$ に基づき、

$$T = MAX(dD_i) / dD_i \quad (2)$$

で決定すれば良い。

【0029】また別の方法においては、当該測定項目の臨床値領域に相当する光学濃度範囲では、

$$T = MAX(dD_i) / dD_i + 1 \quad (3)$$

これ以外の光学濃度値範囲では、

$$T = 1 \quad (4)$$

としても良い。

【0030】後者の方法は比較的データ点数が少ない場合に、統計上の回帰精度を確保する上で有効であり、更にこれ以外の重み決定方法でも、その重みに微小差濃度 dD_i が反映される限り本発明の主旨に沿うものである。

【0031】上記の計算を行なう臨床値 C_i は基準スライドの基準の測定機による測定光学濃度値から検量線カーブを用いて換算して設定しても良く、この場合には測定可能な臨床値領域に相当する光学濃度範囲を包含するのに必要十分な基準スライドについて(2)式又は

(3)式に従って重み T を決定することが望ましい。

【0032】更に当該化学分析装置で測定する化学分析スライドの種類に同一の波長でほぼ同一の呈色濃度範囲を有し、しかも類似の検量線で臨床値を求めるものが2種以上存在する場合には、それらの項目を1つのグループとして取り扱う事が可能である。即ちこの場合の回帰操作は、そのグループについて行えば良く、項目毎に行う必要はない。

【0033】一例として、グルコースの場合について説明する。グルコースの検量線は、(1)式により、その係数は、 $A; 3.3072$, $B; 1610.1$, $C; 561.7$ である。

【0034】また、許容誤差としての微小差濃度 dD_i を求めると図5のようになる。

【0035】また、図3に、グルコースの検量線カーブを、図4に臨床値について規定された誤差比率を示す。また臨床値測定範囲(ダイナミックレンジ)は 20mg/dL ~ 500mg/dL で、誤差比率範囲はこの領域で5%均一である。臨床値で5%均一の精度を確保するには、図5から光学濃度値0.6付近において光学濃度測定誤差約0.007以内、光学濃度値1.7付近において光学濃度誤差約0.034以内に収めなければならない事が分かる。臨床値測定範

(表3)

| スライド番号 | R | S | 波長546 |
|--------|-------|-------|-------|
| 1 | 0.518 | 0.515 | |

* 図内における微小差濃度 dD_i の最大値 $MAX(dD_i)$ は0.035である。

【0036】一方量産出荷調整時に使用される基準スライドの概略濃度の一例を表1に示す。

【0037】

(表1)

| スライド番号 | 波長546 | 波長600 | 波長650 |
|--------|-------|-------|-------|
| 1 | 0.51 | 0.54 | 0.52 |
| 2 | 0.51 | 0.54 | 0.52 |
| 3 | 0.73 | 0.75 | 0.72 |
| 4 | 0.72 | 0.74 | 0.72 |
| 5 | 0.88 | 0.93 | 0.88 |
| 6 | 0.91 | 0.92 | 0.89 |
| 7 | 1.05 | 1.07 | 1.04 |
| 8 | 1.10 | 1.12 | 1.08 |
| 9 | 1.36 | 1.39 | 1.35 |
| 10 | 1.39 | 1.41 | 1.37 |
| 11 | 1.57 | 1.60 | 1.55 |
| 12 | 1.65 | 1.67 | 1.62 |
| 13 | 1.96 | 2.01 | 1.91 |
| 14 | 2.18 | 2.19 | 2.09 |
| 15 | 2.22 | 2.23 | 2.13 |

これらの概略濃度に対応するグルコースの例の微小差濃度 dD_i を表2に示す。

【0038】

(表2)

| スライド番号 | グルコース |
|--------|--------|
| 1 | 0.0047 |
| 2 | 0.0047 |
| 3 | 0.0129 |
| 4 | 0.0125 |
| 5 | 0.0184 |
| 6 | 0.0194 |
| 7 | 0.0235 |
| 8 | 0.0252 |
| 9 | 0.0307 |
| 10 | 0.0311 |
| 11 | 0.0335 |
| 12 | 0.0342 |
| 13 | 0.0348 |
| 14 | 0.0348 |
| 15 | 0.0348 |

また上記基準スライドを基準の測定機で測定した値を表3のS欄、量産機での測定値をR欄に示す。

【0039】

7

8

| | | |
|----|-------|-------|
| 2 | 0.522 | 0.559 |
| 3 | 0.743 | 0.772 |
| 4 | 0.735 | 0.738 |
| 5 | 0.894 | 0.902 |
| 6 | 0.907 | 0.922 |
| 7 | 1.051 | 1.094 |
| 8 | 1.085 | 1.145 |
| 9 | 1.301 | 1.376 |
| 10 | 1.347 | 1.397 |
| 11 | 1.474 | 1.589 |
| 12 | 1.535 | 1.698 |
| 13 | 1.746 | 1.982 |
| 14 | 1.828 | 2.185 |
| 15 | 1.873 | 2.249 |

更に(2)式に従って決定したグルコースの重み値を表4に示すが、この値は、小数点1位を四捨五入し、整数に変換している。

【0040】

(表4)

スライド番号 グルコース

| | |
|----|---|
| 1 | 7 |
| 2 | 7 |
| 3 | 3 |
| 4 | 3 |
| 5 | 2 |
| 6 | 2 |
| 7 | 1 |
| 8 | 1 |
| 9 | 1 |
| 10 | 1 |
| 11 | 1 |
| 12 | 1 |
| 13 | 1 |
| 14 | 1 |
| 15 | 1 |

これら表3、表4から求められたグルコースの量産機の補正値を表5に示す。

【0041】

(表5)

| 項 目 | K | J |
|-------|-----------|-----------|
| グルコース | 1.1886522 | -0.106978 |

また別の例として尿素に関する場合を示す。

【0042】図6は、検量線カーブ、図7は、臨床値について規定された誤差比率である。この場合の(1)式の係数はA; 2.8446 B; 84.98 C; 35であり、臨床値測定範囲(ダイナミックレンジ)は1mg/dL~10mg/dL、誤差比率は1mg/dLにおいて12%、4.4mg/dLにおいて8%、6.8mg/dL以上において5%であり、これらの値の間は直線により補間される。この例の許容誤差と

しての微少差濃度dD_iを図8に示す。臨床値測定範囲内での微少差濃度dD_iの最大値MAX(dD_i)は0.0208である。

【0043】基準スライドの概略濃度に対する尿素の微少差濃度dD_iを表6に示す。

【0044】

(表6)

| スライド番号 | 尿素 |
|--------|--------|
| 1 | 0.0103 |
| 2 | 0.0103 |
| 3 | 0.0189 |
| 4 | 0.0190 |
| 5 | 0.0185 |
| 6 | 0.0194 |
| 7 | 0.0207 |
| 8 | 0.0207 |

更に(2)式、(3)式に従って決定したグルコースの重み値を表7に示すが、この値は小数点1位を四捨五入し、整数に変換している。これら、表3、表7から求められた尿素の当該量産機の補正値を表8に示す。

【0045】

40

50

(表7)

| スライド番号 | 尿素 |
|--------|----|
| 1 | 3 |
| 2 | 3 |
| 3 | 2 |
| 4 | 2 |
| 5 | 2 |
| 6 | 2 |
| 7 | 2 |
| 8 | 2 |
| 9 | 1 |
| 10 | 1 |
| 11 | 1 |
| 12 | 1 |
| 13 | 1 |
| 14 | 1 |
| 15 | 1 |

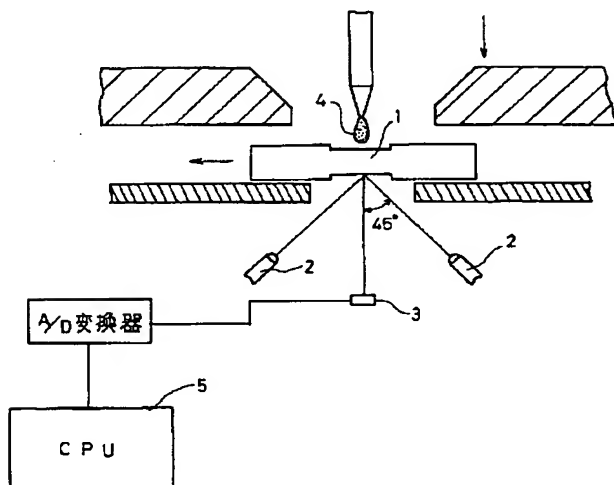
(表8)

| 項目 | K | J |
|-----|-----------|-----------|
| 尿 素 | 1.2078059 | -0.136574 |

【0046】

【発明の効果】化学分析装置の補正を行う場合、従来測光特性が基準の化学分析装置の測光特性に対して直線性がある場合には良いが、非直線性である場合には補正効果に限界があり、例えば、必要な光学濃度測定精度が比較的低い光学濃度域では回帰残差が小さく、逆に高い光学濃度域では回帰残差が大きくなりかねないという課題があった。しかし本発明によって臨床値上で規定された精度を実現するために、比較的高い光学濃度測定精度を要求される光学濃度領域において、特に残差が少なくな

【図1】



* るような化学分析装置の補正値を簡単に求めることが可能になり、高精度で安価な補正方法を提供出来るようになった。

【図面の簡単な説明】

【図1】化学分析装置の光学系の図。

【図2】検量線カーブの図。

【図3】グルコースの検量線カーブの図。

【図4】グルコースの誤差比率の図。

【図5】グルコースの微小差濃度の図。

10 【図6】尿素の検量線カーブの図。

【図7】尿素の誤差比率の図。

【図8】尿素の微小差濃度の図。

【図9】分析スライドの構成図。

【図10】マウントされた分析スライド図。

【図11】化学分析装置の外観図。

【図12】化学分析装置の概略図。

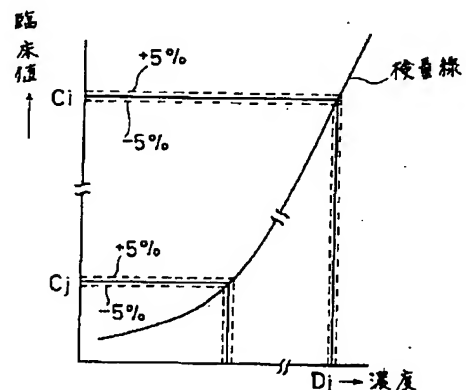
【図13】測定部の平面図。

【図14】測定部の断面図。

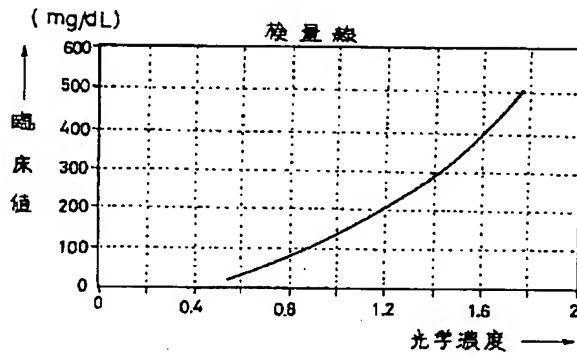
【符号の説明】

- 20 1 スライド
2 光源
3 受光素子
4 液検体
5 CPU
Ci 臨床値
Di 濃度値
dDi 微小差濃度
Ni 臨床値誤差
M 誤差比率

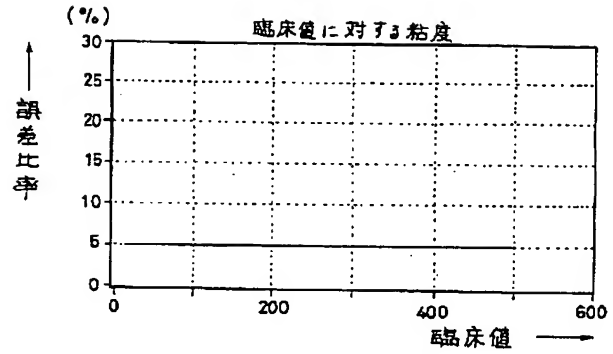
【図2】



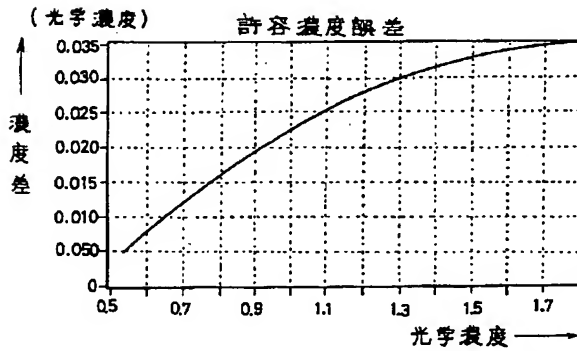
【図3】



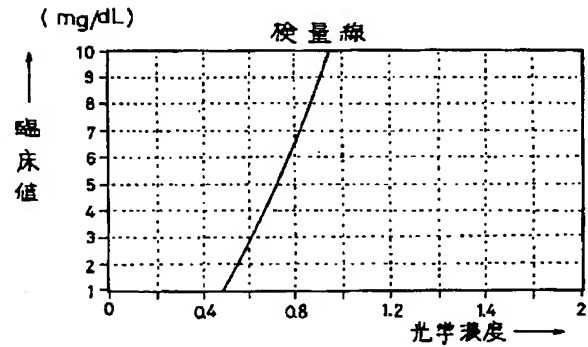
【図4】



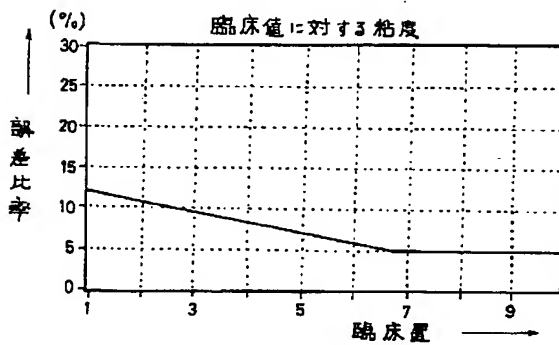
【図5】



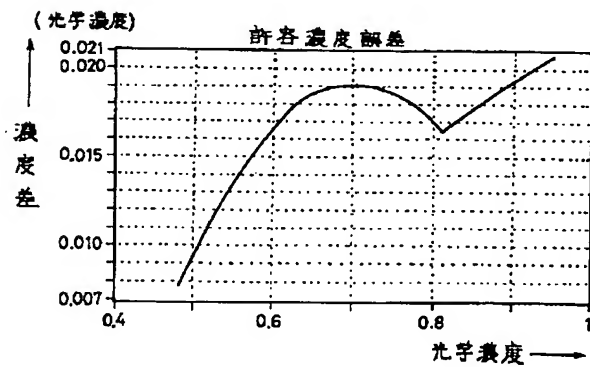
【図6】



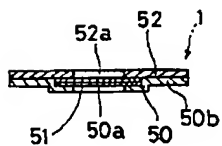
【図7】



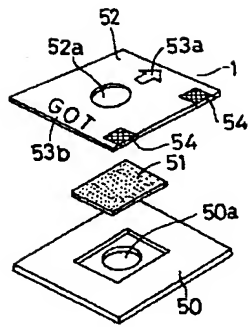
【図8】



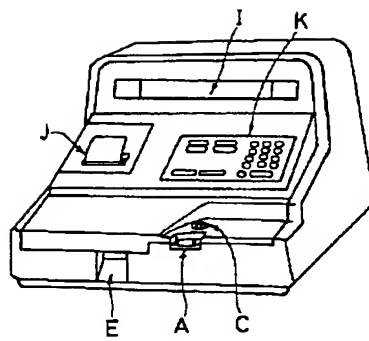
【図10】



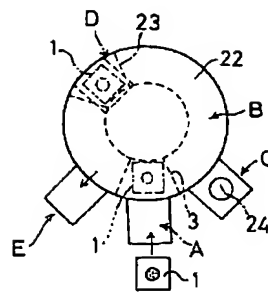
【図9】



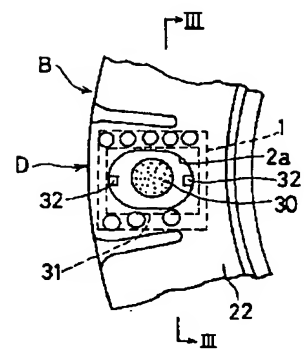
【図11】



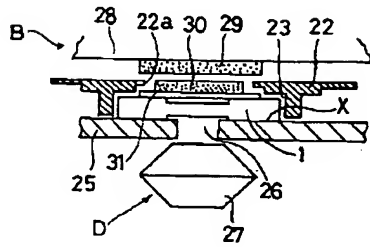
【図12】



【図13】



【図14】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.